

中 華 民 國 專 利 公 報 (19)(12)

(11) 公告編號: 175398

(44) 中華民國80年(1991)12月21日

發 明

全 2 頁

(51) Int. Cl. 5: C07D499/04

(54) 名 稱: 2 β -取代-甲基-青黴素衍生物之製備方法

(21) 申 請 案 號: 78101493

(22) 申請日期: 中華民國78年(1989)03月01日

(72) 發 明 人:

島居滋

日本

田中秀雄

日本

田中基明

日本

山田省三

日本

中井章

日本

(71) 申 請 人:

大鵬藥品工業股份有限公司

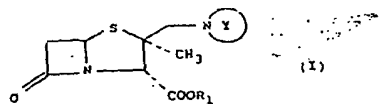
日本

大塚化學股份有限公司

日本

(74) 代 理 人: 鍾振群 先生

(57) 申請專利範圍:

1. 一種製備如下式之 2 β -取代的甲基青黴素化合物之方法

其中 --N^{Y} 為吡唑基、咪唑基, 1, 2, 3-三唑基, 1, 2, 4-三唑基, 四唑基, 苯并三唑基, 苯并吡唑基或苯并咪唑基, 其各個可具有 1 至 3 個選自下列羰基中的取代基: $\text{C}_1\text{--C}_6$ 直鏈或支鏈烷基, $\text{C}_1\text{--C}_6$ 直鏈或支鏈烷氧基, $\text{C}_2\text{--C}_6$ 酯基, 胺基甲酯基, $\text{C}_1\text{--C}_6$ 烷基取代的胺基甲酯基, 鹵素原子, 羥基, 三氟甲基, 硝基, 胺基, 甲酯基, $\text{C}_1\text{--C}_6$ 烷氧基, $\text{C}_1\text{--C}_6$ 烷基, $\text{C}_2\text{--C}_6$ 烷氧基羰基, $\text{C}_3\text{--C}_7$ 烯基羰基, 在其苯環上可選擇地具有 1 至 3 個選自 $\text{C}_1\text{--C}_6$ 烷基、鹵素原子與硝基之羰基中的取代基之芳基羰基, 在其苯環上可選擇地具有 1 至

5.

10.

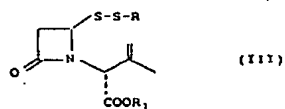
15.

20.

3 個選自 $\text{C}_1\text{--C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{--C}_6$ 烷氧基與鹵素原子之羰基中的取代基之芳基, 被 1 至 3 個芳基取代的 $\text{C}_1\text{--C}_6$ 烷基, $\text{C}_1\text{--C}_6$ 烷氧基, $\text{C}_1\text{--C}_6$ 烷基亞磺基和 $\text{C}_1\text{--C}_6$ 烷基磺基, 以及 R_1 為一青黴素羧基保護基團, 其係擇自包括甲基、乙基、丙基、丁基、三級丁基、1, 1-二甲基丙基、1-環丙基甲基、2-氨基-1, 1-二甲基乙基、溴苯甲酯基甲基、p-硝基苯甲酯基甲基、二甲胺基甲基、甲基硫基甲基、苯基硫基甲基、丁二酯亞胺基甲基、三氯乙基、1, 1-二甲基-2-丙烯基、1, 3-二甲基-3-丁烯基、苄基、二苯基甲基、三苯基、p-硝基苄基、p-甲氧基苄基、二(p-甲氧基苄基)甲基、乙酯基氧基甲基、乙酯基氧基乙基、丙酯基氧基乙基、特戊酯基氧基甲基、特戊酯基氧基乙基、特戊酯基氧基丙基、苯甲酯基氧基甲基、苯甲酯基氧基乙基、苄基羧基氧基甲基、環己基

3
 羧基氧基甲基、甲氧基甲基、乙氧基甲基、
 苄基氧基甲基、3-酰基、巴豆內酯-4-基、四氫嘧啶基、二甲基氧矽烷基、三氧矽烷基、吡啶-1-氧化物-2-甲基與噁啉-1-氧化物-2-甲基。

該方法包括於一溶劑內以及在一為銀、汞、銻、銅、鉛或銻的有機羧酸鹽、碳酸鹽或氧化物的金屬化合物之存在下令一具下列式 (III) 之噁丁啶酮二硫化物化合物與一具下列式 (IV) 之含氮雜環化合物起反應：



(其中 R₁ 如上述定義，而 R 為 -5- 或 6- 員雜環基團，該雜環基團含有 1 至 4 個氮原子且又可含有一氧或硫原子作為其環結構中的雜原子，並且可選擇性地與一苯環融合以及選擇性地具有 1 至 3 個擇自包括 C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 烷氧基、鹵素原子、硝基、苯基、甲苯基、二甲苯基、苄基、苄乙基與三苯甲基)。



(其中 -N^Y 如上述定義)。

其中該金屬化合物之用量約為 1.5 至 5 莫耳/莫耳式 (III) 化合物，式 (IV) 化合物之用量約為 2 至 20 莫耳/莫耳式 (III) 化合物，以及該反應係在一為 20 至 100 °C 之溫度下進行。

2. 如申請專利範圍第 1 項的方法，其中 -N^Y

為吡啶-1-基，咪唑-1-基，1, 2, 3-三唑-1-基，1, 2, 3-三唑-2-基，1, 2, 4-三唑-1-基，1, 2, 4-三唑-4-基，四唑-1-基，四唑-2-基，苯并三唑-1-基，苯并吡啶-1-基或苯并咪唑-1-基，其各個可具有 1 至 3 個選自下列羰基中的取代基：C₁-C₆ 直鏈或支鏈烷基，

4
 C₁-C₆ 直鏈或支鏈烷基，C₂-C₆ 酯基，胺基甲酯基，C₁-C₆ 烷基取代的胺基甲酯基，鹵素原子，羰基，三氧甲基，硝基，胺基，甲酯基，C₁-C₆ 烷氧基-C₁-C₆ 烷基，C₂-C₇ 烷氧基羰基，C₃-C₇ 烯基氧基羰基，在其苯環上可選擇地具有 1 至 3 個選自 C₁-C₆ 烷基、鹵素原子與硝基之羰基中的取代基之苄基氧基羰基，在其苯環上可選擇地具有 1 至 3 個選自 C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基與鹵素原子之羰基中的取代基之苯基，被 1 至 3 個苯基取代的 C₁-C₆ 烷基，C₁-C₆ 烷基硫基，C₁-C₆ 烷基亞磺基和 C₁-C₆ 烷基磺基。

15. 3. 如申請專利範圍第 1 項的方法，其中 R 為
 苯并噻唑-2-基，2-噁啉基，2-吡啶基，3-吡啶基，1, 3-噻唑-2-基，1, 3, 4-噻二唑-2-基，1, 3, 4, 5-噻三唑-2-基，1, 3-噁唑-2-基，1, 3, 4-噁二唑-2-基，1, 3, 4, 5-噁三唑-2-基，1-甲基咪唑-2-基，1-甲基苯并咪唑-2-基，苯并噁唑-2-基，1-甲基四唑-5-基，5-甲基-1, 3, 4-噻二唑-2-基或 4-甲基-噻唑-2-基。

25. 4. 如申請專利範圍第 1 項的方法，其中該金屬化合物為銀、汞或銻的醋酸鹽、或氧化物。

30. 5. 如申請專利範圍第 4 項的方法，其中該金屬化合物為氧化汞、醋酸汞或醋酸銻。

6. 如申請專利範圍第 1 項的方法，其中該金屬化合物之用量約為 2 至 3 莫耳/莫耳式 (III) 化合物。

35. 7. 如申請專利範圍第 1 項的方法，其中該反應係在一約為 50 至 70 °C 溫度下進行的，反應時間為 0.5 至 24 小時。

8. 如申請專利範圍第 1 項的方法，其中式 (IV) 化合物之用量約為 2 至 10 莫耳/莫耳式 (III) 化合物。